

Selected Lectures of the Course “Take care of children”, 2nd Edition • Virtual Edition

***PRENDERSI CURA DEI BAMBINI CON LA FITOTERAPIA E
GLI INTEGRATORI ALIMENTARI • ISTRUZIONE PER L'USO,
OPPORTUNITÀ E LIMITI***

CAGLIARI (ITALY) • OCTOBER 31ST, 2020

The Course has been organized with the patronage of SIN (Italian Society of Neonatology).

PRESIDENTS

Vassilios Fanos (Cagliari), Gianfranco Trapani (Sanremo)

NATIONAL FACULTY

Osama Al Jamal (Cagliari), Marco Biagi (Siena), Domenico Careddu (Novara), Vassilios Fanos (Cagliari), Eleonora Lombardi Mistura (Bergamo), Sabrina Anna Nervi (Milan), Gianfranco Trapani (Sanremo)



How to cite

[Lecture's authors]. [Lecture's title]. In: Selected Lectures of the Course "Take care of children", 2nd Edition, Virtual Edition; Cagliari (Italy); October 31, 2020. J Pediatr Neonat Individual Med. 2020;9(2):e090244. doi: 10.7363/090244.

LECT 1

FOOD SUPPLEMENTS IN PEDIATRIC DAILY CLINICAL PRACTICE

[GLI INTEGRATORI ALIMENTARI NELLA PRATICA CLINICA QUOTIDIANA IN ETÀ PEDIATRICA]

D. Careddu

Primary Care Pediatrician, Novara, Italy

National Secretary of the Italian Federation of Pediatric Physicians (Federazione Italiana Medici Pediatri – FIMP)

ENGLISH TEXT

Directive 2002/46/EC, implemented with Legislative Decree 21 May 2004, no. 169, defines food supplements as “food products intended to integrate the common diet and (which) constitute a concentrated source of nutrients, such as vitamins and minerals, or other substances having a nutritional or physiological effect, in particular, but not exclusively, amino acids, essential fatty acids, fibers and extracts of vegetable origin, both single and multi-compound, in pre-dosed forms”. The active ingredients that can be used to produce food supplements are published and periodically updated in a special list, drawn up by the Ministry of Health [1].

Analyzing the definition, it is clear that food supplements are not drugs but foods, which can be used to support current or possible deficiencies linked to eating habits. In summary, they can boast a healthy but not pharmacological role. It is also necessary to underline the always valid concept that a correct and balanced diet is the “gold standard” for providing a correct intake of both macro and micronutrients, even in children. The diet must in fact be able to guarantee growth and must consider the nutritional needs, related to lifestyle and habits.

It is essential that the use of food supplements takes place with awareness, both in relation to the functions of this category of products and their potential. With this in mind, our Ministry of Health has published the *Recommendations on the*

correct use of food supplements, a specific annex dedicated to the pediatric age and a decalogue [2]. The sales data show how the use of food supplements is widespread and constantly growing, not only in our Country, but also within the European Community. The reasons are many and are reflected in the free sale, in the increasingly frenetic lifestyles and, last but not least, in the search for a healthy approach to everyday life.

In children and young people, the use of supplements is mostly aimed at the symptomatic treatment of frequent clinical manifestations (cough, sleep disturbances, strengthening of the immune defenses, etc.), to support sports activities and, only marginally, to support in situations of real shortage. It is therefore necessary to emphasize that incorrect use of supplements can cause adverse effects, especially if both the recommendations and any contraindications, related to the state of health and age group, are not respected. In conclusion, where it is done correctly, the use of food supplements is to be considered safe.

Referring to children/teenagers, it is important to recommend that you rely on your trusted pediatrician, in order to first check the existence of the real need to take them, as well as the correct dosage, the presence of any contraindications, related to health conditions and/or to any therapeutic treatments in progress [3].

ITALIAN TEXT

La Direttiva 2002/46/CE, attuata con il Decreto legislativo 21 maggio 2004, n. 169, definisce gli integratori alimentari come “prodotti alimentari destinati ad integrare la comune dieta e (che) costituiscono una fonte concentrata di sostanze nutritive, quali le vitamine e i minerali, o di altre sostanze aventi un effetto nutritivo o fisiologico, in particolare, ma non in via esclusiva, aminoacidi, acidi grassi essenziali, fibre ed estratti di origine vegetale, sia monocomposti che pluricomposti, in forme predosate”. I principi attivi che possono essere utilizzati per produrre integratori alimentari sono pubblicati ed aggiornati periodicamente in un apposito elenco, redatto dal Ministero della Salute [1].

Analizzando la definizione, appare chiaramente che gli integratori alimentari non sono farmaci ma alimenti, utilizzabili per supportare situazioni carenziali, in atto o possibili, legate ad abitudini alimentari. In sintesi, possono vantare un ruolo salutistico ma non farmacologico. Occorre anche sottolineare il concetto, sempre valido, che una dieta corretta, bilanciata ed equilibrata, rappresenta

il *gold standard* per fornire un corretto apporto sia di macro- che di micronutrienti, anche in età pediatrica. La dieta deve essere infatti in grado di garantire la crescita e deve tener conto del fabbisogno nutrizionale, correlato allo stile ed alle abitudini di vita.

È fondamentale che l'impiego degli integratori alimentari avvenga con consapevolezza, in relazione sia alle funzioni di questa categoria di prodotti che alle loro potenzialità. In quest'ottica, il nostro Ministero della Salute ha pubblicato le *Raccomandazioni sul corretto utilizzo degli integratori alimentari*, uno specifico allegato dedicato all'età pediatrica ed un decalogo [2].

I dati di vendita dimostrano come l'impiego degli integratori alimentari sia molto diffuso ed in costante crescita, oltre che nel nostro Paese, anche all'interno della Comunità Europea. Le motivazioni sono molteplici e trovano riscontro nella libera vendita, negli stili di vita sempre più frenetici e, non ultimo, nella ricerca di un approccio salutistico alla quotidianità.

Nei bambini e nei ragazzi, il ricorso agli integratori è per lo più finalizzato al trattamento sintomatico di frequenti manifestazioni cliniche (tosse, disturbi del sonno, potenziamento delle difese immunitarie, etc.), al supporto dell'attività sportiva e, solo marginalmente, al sostegno in situazioni di reale carenza.

È quindi necessario sottolineare che un uso non corretto degli integratori può causare effetti avversi, soprattutto qualora non vengano rispettate sia le raccomandazioni che le eventuali controindicazioni, correlate allo stato di salute ed alla fascia di età. In conclusione, laddove avvenga correttamente, l'uso degli integratori alimentari è da considerarsi sicuro.

Riferendoci ai bambini/ragazzi, è importante raccomandare di affidarsi al proprio pediatra di fiducia, in modo tale da verificare in primis la sussistenza della reale necessità di assumerli, nonché la corretta posologia, la presenza di eventuali controindicazioni, legate alle condizioni di salute e/o ad eventuali trattamenti terapeutici in atto [3].

REFERENCES

[1] Ministero della Salute. Registro degli integratori alimentari. Available at: www.salute.gov.it/portale/temi/documenti/integratori/registro-integratori-per-prodotto.pdf, last access: October 2020.

[2] Ministero della Salute. Decalogo per un uso corretto degli integratori alimentari. Available at: www.salute.gov.it/imgs/C_17_opuscoliPoster_191_allegato.pdf, last access: October 2020.

[3] Careddu D, Murgia V. L'utilizzo della fitoterapia in età pediatrica in Italia. *Edit-Symposia*. 2012;1.

LECT 2

DANGEROUS RELATIONSHIP BETWEEN JUNK FOOD, MICROBIOTA AND NEURO-DEVELOPMENT

[RELAZIONI PERICOLOSE TRA JUNK FOOD, MICROBIOTA E NEUROSVILUPPO]

E. Lombardi Mistura

Primary Care Pediatrician, ASL Bergamo, Bergamo, Italy

ENGLISH TEXT

Neurodevelopment is a complex and tumultuous process especially during childhood.

After a phase of intense synaptogenesis in the first years of life, the brain carries out a pruning process that over time leads to eliminating what is not needed ("use it or lose it").

In the end, every human being will have a brain unique in its connectome, produced by genetic potential and by experience. There are many conditions that can interfere with this process and not only in the brain, such as LGCI (low-grade chronic inflammation) starting from the gut. It's known that there is a bidirectional relationship between brain and gut, and that the ways in which the two organs are in continuous cross-talk are multiple. The microbiota in the gut is one of the protagonists of this cross-talk and its alteration can lead to disturbance in the dialogue between the two organs [1]. The immune system that is located for 70% in the gut as GALT (gut-associated lymphoid tissue), altered by persistent changes in the microbiota, loses its role of non-self recognition and finds itself in a state of imbalance with up-regulation of the Th1 immune plate. This leads to the onset of a chronic inflammatory state. In fact, dysbiosis is capable of causing a deep disturbance of the intestinal mucosal barrier and triggering the "leaky gut syndrome" with pathological increase in permeability, passage of LPS (lipopolysaccharides) below the basement membrane, activation of PRR (primitive pattern recognition receptor) of innate immunity and triggering of the inflammatory state. What happens in the dysbiotic gut also happens in the brain and inevitably a "leaky gut syndrome" brings about a "leaky brain syndrome" and a neuroinflammation with possible outcomes of altered neurodevelopment if it occurs in a child [2]. These processes, so connected and so dependent on the microbiota in the gut, are closely linked to nutrition. In fact, food can promote the proliferation

of diversified and healthy bacterial strains or prevent it. “Junk food”, characterized by low nutritional power, high content of simple sugars and saturated fats, is responsible for intestinal dysbiosis, triggering local inflammation, neuroinflammation and, in children, neurodevelopment disorders [3]. “Junk food” prevents the microbiota from producing beneficial metabolites (SCFAs) that arise from the fermentation of complex carbohydrates and keep the “tight junction” of gut and brain barriers tight, protecting against systemic inflammation.

Since an LGCI in the pregnant mother can lead to a chronic inflammatory state in the fetus, it's necessary to pay attention to bowel care, mother's diet and “junk food” elimination already from pregnancy.

ITALIAN TEXT

Il neurosviluppo è un processo complesso e tumultuoso soprattutto durante la infanzia. Dopo una fase di sinaptogenesi intensa nei primi anni di vita il cervello attua una vera e propria potatura che porta nel tempo a eliminare ciò che non serve (“*use it or lose it*”). Alla fine ogni essere umano avrà un cervello unico nel suo connettoma, prodotto dalle potenzialità genetiche e dalla esperienza. Sono molte le condizioni che possono interferire con questo processo e non solo cerebrali, come ad esempio una infiammazione sistemica di basso grado a partenza intestinale. Che tra cervello e intestino ci sia una relazione bidirezionale e che le vie attraverso le quali i due organi sono in continuo *cross-talk* siano plurime è noto. Il microbiota intestinale è protagonista di questo “*cross-talk*” e una disbiosi porta a disturbo del dialogo tra i due organi [1]. Il sistema immunitario che si trova per il 70% nell'intestino sotto forma di GALT (sistema linfatico intestinale), alterato da modificazioni persistenti del microbiota, perde la capacità di riconoscimento del non-self e va in stato di squilibrio con up-regolazione del piatto immunitario Th1. Questo porta all'insorgere di uno stato infiammatorio cronico. La disbiosi infatti è capace di provocare un disturbo profondo della barriera mucosale intestinale e innescare la “*leaky gut syndrome*” con aumento patologico della permeabilità, passaggio di LPS (lipopolisaccaridi) sotto la membrana basale, attivazione dei PRR (recettori per il riconoscimento dei patogeni) della immunità innata e insorgere della infiammazione. Ciò che accade nell'intestino disbiotico accade anche nel cervello e inevitabilmente una “*leaky gut syndrome*” (sindrome dell'intestino permeabile) porta con sé una “*leaky brain syndrome*” (sindrome

del cervello permeabile) e una neuroinfiammazione con possibili esiti di alterato neurosviluppo se avviene nel bambino [2]. Tali processi, così collegati e così dipendenti dal microbiota intestinale, sono strettamente legati alla alimentazione. Il cibo infatti può favorire la proliferazione di ceppi batterici diversificati e sani oppure impedirla. Il “*junk food*”, caratterizzato da scarso potere nutrizionale, alto contenuto di zuccheri semplici e grassi saturi, è responsabile di disbiosi intestinale, insorgere di infiammazione locale, neuroinfiammazione e, nel bambino, disturbo del neurosviluppo [3]. Il “*junk food*” impedisce al microbiota di produrre benefici metaboliti (SCFAs) che nascono dalla fermentazione dei carboidrati complessi, mantengono salde le “giunzioni strette” cellulari della barriera intestinale ed encefalica proteggendo dalla infiammazione sistemica. Poiché una infiammazione cronica sistemica di basso grado nella gravida può condurre ad uno stato infiammatorio cronico nel feto, è necessario porre attenzione alla cura intestinale e alla dieta ed eliminare il “*junk food*” sin dalla gravidanza.

REFERENCES

- [1] Abdel-Haq R, Schlachetzki JCM, Glass CK, Mazmanian SK. Microbiome-microglia connections via the gut-brain axis. *J Exp Med*. 2019;216(1):41-59.
- [2] Sampson T, Mazmanian S. Control of brain development, function and behavior by the microbiome. *Cell Host Microbe*. 2015;17(5):565-76.
- [3] Zhu S, Jiang Y, Xu K, Cui M, Ye W, Zhao G, Jin L, Chen X. The progress of gut microbiome research related to brain disorders. *J Neuroinflammation*. 2020;17:25.

LECT 3

HOW TO READ THE LABEL OF A BOTANICAL FOOD SUPPLEMENT

[COME LEGGERE L'ETICHETTA DI UN INTEGRATORE ALIMENTARE]

M. Biagi

Department of Physical Sciences, Earth and Environment, University of Siena, Siena, Italy

ENGLISH TEXT

Herbal products have varied legislation and different uses. In fact, herbal medicines are registered in the European Community and in the world as conventional drugs, with precise therapeutic indications and a production rigor exactly the same as that of synthetic drugs. Herbal food supplements, defined as botanical food supplements, are also on the market: these products have health (and not

therapeutic) purposes and are intended to maintain health and prevent the onset of pathological states. The large gray area of the border between health effect and therapy, the vast number of botanical species allowed in food supplements which also comprises many medicinal plants present in herbal medicines and the very cheap price requested to introduce food supplements on the market, have determined a huge development of these products in the last 15 years; not surprisingly, currently botanicals food supplements represent in Italy over 90% of overall herbal products on the market. Food supplements are very often framed in the pre-pharmaceutical intervention area and have an important role in adults and, very important, in pediatrics, where they are used to treat early symptoms prior to an explicit pathological condition. The high number of products on the market and the few mandatory quality requirements, which refer to the regulatory sphere of nutrition and not to the pharmaceutical one, however, determine an enormous heterogeneity between the products that generates confusion, which can create illusion about efficacy, not always real, and that does not always guarantee the safety of use, an aspect of fundamental importance in pediatrics. So how can you read the label of a food supplement and recognize its quality? First of all, knowing how to identify the quality of the ingredients that make up the formulation. Phytotherapy links the effectiveness of a plant preparation to the set of active ingredients that characterize its phytocomplex; for this reason, the determination of the content of the active principles in a preparation, mandatory in a herbal medicine, is the first element that must also be taken into account in a food supplement. Pharmacopoeias, EMA and WHO documents provide precise information on the preparations of many botanical species and their chemical assays. Clinical studies published on PubMed or other databases, on the other hand, orientate on the dosages of herbal products and give indications on the plausibility of the health claims reported. A third element to note is the price of a product because the quality of a herbal medicine, both in terms of raw materials and pharmaceutical technique, costs. The rational use of food supplements, in particular botanicals, therefore, requires extensive knowledge and the figure of the physician is of fundamental importance in order to correctly orient patients.

ITALIAN TEXT

I prodotti vegetali hanno una normativa variegata e impieghi diversi. Infatti, sono presenti nella

Comunità Europea e nel mondo farmaci vegetali registrati convenzionalmente, che hanno indicazioni terapeutiche precise e un rigore produttivo esattamente uguale a quello dei farmaci di sintesi. Sono poi in commercio gli integratori alimentari vegetali, definiti *botanical food supplements*: questi prodotti hanno finalità salutistiche (e non terapeutiche) e sono intesi per mantenere la salute e prevenire l'insorgere di stati patologici. L'ampia zona grigia del confine tra effetto salutistico e terapia, il vasto numero di specie botaniche ammesse nell'integrazione alimentare che comprende anche molte piante medicinali presenti nei farmaci vegetali e il bassissimo prezzo richiesto per l'immissione in commercio, hanno determinato nel corso degli ultimi 15 anni un grandissimo sviluppo del settore dei *botanicals* che, non a caso, oggi rappresentano in Italia oltre il 90% dei prodotti vegetali in commercio. Gli integratori alimentari, vegetali e non, sono inquadrati molto spesso nella zona di intervento pre-farmaceutica e hanno un ruolo importante nell'adulto e, importantissimo, in pediatria, dove vengono utilizzati soprattutto per intervenire sulla sintomatologia antecedente ad una esplicita condizione patologica. L'elevato numero di prodotti in commercio e i pochi requisiti obbligatori di qualità, che si rifanno alla sfera normativa dell'alimentazione e non a quella farmaceutica, determinano tuttavia una enorme eterogeneità tra i prodotti che genera confusione, che può creare illusioni di una efficacia non sempre reale e che non sempre garantisce la sicurezza d'uso, aspetto questo di fondamentale importanza in pediatria. Come poter quindi leggere l'etichetta di un integratore e riconoscerne la qualità? Prima di tutto sapendo identificare la qualità degli ingredienti che compongono la formulazione. La fitoterapia lega l'efficacia di una preparazione vegetale all'insieme dei principi attivi che caratterizzano il suo fitocomplesso; per tale motivo la determinazione del contenuto dei principi attivi in una preparazione, o per meglio dire la titolazione, obbligatoria in un farmaco vegetale, è il primo elemento che deve essere ricercato anche in un integratore. Le Farmacopoe, i documenti dell'EMA e quelli dell'OMS forniscono precise indicazioni sulle preparazioni di moltissime specie botaniche e sulle loro titolazioni. Gli studi clinici pubblicati su PubMed o altri database orientano invece sui dosaggi dei *botanicals* e danno indicazioni sulla plausibilità dei *claims* salutistici riportati. Un terzo elemento da sottolineare è il prezzo di un prodotto perché la qualità di un fitoterapico, sia a livello di materie

prime che di tecnica farmaceutica, costa. L'utilizzo razionale degli integratori alimentari, in particolare dei *botanicals*, impone quindi ampia conoscenza e la figura del medico è di fondamentale importanza per poter orientare correttamente i pazienti.

LECT 4

PLANTS EXTRACTS ACTIVE ON THE IMMUNE SYSTEM FROM IMMUNE MODULATION TO ALLERGIES

[PIANTE ED ESTRATTI VEGETALI ATTIVI SUL SISTEMA IMMUNITARIO DALL'IMMUNOMODULAZIONE ALLE ALLERGIE]

O. Al Jamal

Primary Care Pediatrician, Cagliari, Italy

ENGLISH TEXT

The development of the immune system is influenced by multiple factors, during the developmental age and in particular in that “window of opportunity” that goes from the beginning of conception to the completion of the second year of life.

The human immune system is a sensory system for intrinsic and extrinsic environmental factors. Much like other sensory systems, the immune system is dependent on sensory inputs during its development, and germ-free mice have severe immune system defects [1].

In the fetus and newborn, the cells of innate immunity such as monocytes, macrophages, dendritic cells and neutrophils are already present; the development of the immune system is conditioned by complex environmental exposures and complete maturation is reached around the seventh–eighth year of age [2]. An adequate diet rich in micronutrients during pregnancy, natural delivery, breastfeeding and a healthy diet rich in minerals and vitamins in the later stages of development are fundamental for a harmonious development; exposure to organic pollutants, excessive antigenic charges, food errors, stress and the inappropriate use of synthetic drugs expose to epigenetic interference, damage to organs and tissues, especially those considered vulnerable such as the immune system and the nervous system [3].

The prevention and treatment of disease using plant-based medicines has been reported in human history. In all cultures and through all ages different parts of a huge number of plants were used as drugs against all kinds of ailments. Agents possessing an activity

to normalize or modulate pathophysiological processes are called immunomodulators [4].

The discovery and isolation of more specific immunomodulatory agents from plant origin possesses potential to counteract the side effects and high cost of synthetic compounds. Several plant derived compounds, polysaccharides, flavonoids, fatty acids, peptides, saponins, glycoproteins, these are just some of the active substances identified over the years that have shown both *in vitro* and *in vivo*, in animal models as well as in humans, immunomodulating characteristics.

ITALIAN TEXT

Lo sviluppo del sistema immunitario è influenzato da molteplici fattori, durante l'età evolutiva e in particolare modo in quella “finestra di opportunità” che va dall'inizio del concepimento fino al compimento del secondo anno di vita; proprio come qualsiasi organo sensoriale, il sistema immunitario evolve in rapporto agli input intrinseci ed estrinseci; tutto quello che entra in contatto con il bambino incide positivamente o negativamente sul suo stato di salute [1].

Nel feto e nel neonato sono presenti le cellule dell'immunità innata quale monociti, macrofagi, cellule dendritiche e neutrofili; lo sviluppo del sistema immunitario è condizionato dalle complesse esposizioni ambientali e una completa maturazione si raggiunge attorno al settimo-ottavo anno d'età [2]. Una dieta adeguata ricca di micronutrienti, parto naturale, allattamento al seno e una dieta sana ricca di minerali e vitamine nelle fase successive dell'età evolutiva rappresentano elementi fondamentali per uno sviluppo armonico, così come l'esposizione a inquinanti organici, eccessive cariche antigeniche, errori alimentari, stress e l'uso inappropriato di farmaci di sintesi espongono a interferenze epigenetiche, danni ad organi e tessuti considerati vulnerabili come il sistema immunitario e il sistema nervoso [3].

L'utilizzo delle piante e degli estratti vegetali nella prevenzione e cura delle più svariate malattie ha caratterizzato la storia dell'umanità; in tutte le culture e attraverso tutte le epoche diverse parti di un enorme numero di piante sono stati usati come farmaci contro tutti i tipi di disturbi.

La funzione e l'efficienza di sistema immunitario sono influenzati da vari fattori esogeni ed endogeni; diversi agenti in possesso di un'attività modulante i processi fisiopatologici sono chiamati immunomodulatori [4].

Senza dubbio è meritevole di attenzione la possibilità di utilizzare gli estratti vegetale nella modulazione

della risposta immunitaria, intesa sia come sostegno al sistema immunitario nella difesa contro le infezioni di varia natura, sia come coadiuvante nella terapia delle reazioni iperergiche che caratterizzano la risposta della diatesi allergica.

Polisaccaridi, flavonoidi, acidi grassi, peptidi, saponine, glicoproteine sono solo alcune sostanze attive presenti negli estratti vegetali di diverse specie di piante che hanno dimostrato, sia *in vitro* che *in vivo*, nei modelli animali come nell'uomo, attività immunomodulante.

REFERENCES

- [1] Gensollen T, Iyer SS, Kasper DL, Blumberg RS. How colonization by microbiota in early life shapes the immune system. *Science*. 2016;352(6285):539-44.
- [2] Simon AK, Hollander GA, McMichael A. Evolution of the immune system in humans from infancy to old age. *Proc Biol Sci*. 2015;282(1821):20143085.
- [3] Grova N, Schroeder H, Olivier JL, Turner JD. Epigenetic and Neurological Impairments Associated with Early Life Exposure to Persistent Organic Pollutants. *Int J Genomics*. 2019;2019:2085496.
- [4] Puri A, Saxena R, Saxena RP, Saxena KC, Srivastava V, Tandon JS. Immunostimulant activity of *Nyctanthes arbor-tristis* L. *J Ethnopharmacol*. 1994;42:31-7.

LECT 5

PROBIOTICS: AN UPDATE [NOVITÀ IN TEMA DI PROBIOTICI]

S.A. Nervi

Obstetrician and Gynecologist, Milan, Italy

ENGLISH TEXT

The intestinal microbiome has a one-to-one influence with the digestive, immune and neuroendocrine systems throughout our life... and even before.

Pregnancy planning lays the foundations for health not only maternal, determining the health and future resistance of the newborn-man to environmental and congenital pathologies (exposome) with which he can come into contact throughout his life.

The countless studies published in the last 15 years try to understand how the bacteria-viruses-fungi that make up our internal and external microbiological heritage contribute to mediation – modulating the various inflammatory/infectious spin-on to shape the most adequate and least destructive response, resulting in the maximum possible resilience to our evolution.

From many clinical studies we have long learned that the first contact with colonizing bacteria occurs not only during the passage in the “birth canal”,

while in more recent times the researchers have found strong evidence about the presence of a specific microbiome at the placental level which is different from the vaginal, amniotic and meconium. This micro-biological differentiation is to be attributed to specific environmental and organic adaptation factors that create cooperative “optimal consortia” for the health and regeneration of the microbiota itself.

Depending on the type of birth, by caesarean section or vaginal birth, a different microbiological dissemination can be determined, contributing to various pathologies.

The changes of the maternal microbiome in terms of both quantitative and qualitative biodiversity give direct results on fetal and neonatal microbiological changes.

The growth environment, the type of birth (caesarean section or vaginal birth), weaning and the nutritional program contribute to the early constitution of the neonatal microbiota and its functionality.

The human “secret of health” lies in the microbiological variety and relative abundance; if this condition is respected and supported by good nutrition and healthy living habits, the incidence of many diseases including obesity, diabetes and metabolic syndrome, autoimmune diseases and allergies as well as intestinal inflammatory situations is reduced.

Recent clinical studies show that the intestinal microbiota of infants as well as adults has a relative abundance but a predominant component of *Bifidobacterium spp.*; these possess antibiotic resistance even in the absence of direct drug exposure.

Alterations of the maternal microbiota or previous dysmetabolic diseases already in the pre-conception phase or post-birth antibiotic treatment can compromise the physiological bacterial protection or influence the expression of antibiotic resistance genes in the intestinal microbiota of newborns.

Antibiotic resistance is one of the major health risks worldwide.

If we place ourselves in conditions of imbalance (lack of movement, incorrect and unvaried diet, constant low-grade inflammatory state) we lay the foundations for a life in favor of the onset of a wide range of pathologies.

Newborn colic is one of the main reasons for parenting stress.

The use of herbal medicines (*Chamomilla recutita*) and probiotics (*L. reuteri* and *L. acidophilus*) seems to be a satisfactory and advantageous therapeutic

proposal to overcome this disabling symptom for the whole family.

ITALIAN TEXT

Il microbioma intestinale possiede un'influenza biunivoca con il sistema digestivo, immunitario ed il sistema neuroendocrino durante tutta la nostra vita... ed anche prima.

La programmazione di gravidanza getta le basi per la salute non solo materna, determinando la salute e la resistenza futura del neonato-uomo alle patologie ambientali e congenite (esposoma) con cui potrà venire in contatto durante tutta la propria esistenza. Gli innumerevoli studi pubblicati negli ultimi 15 anni cercano di capire come i batteri-virus-funghi che costituiscono il nostro patrimonio microbiologico interno ed esterno contribuiscano alla mediazione, modulando i vari spin-on infiammatorio/infettivi per plasmare la risposta più adeguata e meno distruttiva, dando come risultante la resilienza massima possibile alla nostra evoluzione.

Da molti studi clinici abbiamo appreso da tempo che il primo contatto con i batteri colonizzatori si verifica non solo durante il passaggio nel "canale di parto", mentre in tempi più recenti i ricercatori hanno trovato decise evidenze circa la presenza di un microbioma specifico a livello placentare che risulta differente da quello vaginale, amniotico e meconio.

Tale differenziazione microbiologica è da attribuirsi a fattori di adattamento ambientale e organico specifico che creano dei "consorzi ottimali" cooperanti per la salute e la rigenerazione del microbiota stesso. Secondo il tipo di nascita, per taglio cesareo o parto vaginale, si può determinare una disseminazione microbiologica differente, concausa di varie patologie.

I cambiamenti del microbioma materno in termini di biodiversità sia quantitativa che qualitativa danno esiti diretti sui cambiamenti microbiologici fetali, neonatali.

L'ambiente di crescita, la tipologia di nascita (taglio cesareo o parto per via vaginale) lo svezzamento e il programma nutrizionale contribuiscono alla costituzione precoce del microbiota neonatale e della sua funzionalità.

Il "segreto della salute" umana risiede nelle varietà microbiologica e relativa abbondanza; se questa condizione viene rispettata e sostenuta da una buona nutrizione e sane abitudini vitali si riduce l'incidenza di molte malattie tra cui obesità, diabete e sindrome metabolica, malattie autoimmuni e allergie oltre che situazioni infiammatorie intestinali.

Studi clinici recenti dimostrano che il microbiota

intestinale dei neonati come degli adulti presenta una relativa abbondanza e una preponderante componente di *Bifidobacterium spp.*; questi posseggono una resistenza agli antibiotici anche in assenza d'esposizione diretta ai farmaci.

Anche alterazioni del microbiota materno o malattie dismetaboliche precedenti già in fase preconcezionale oppure il trattamento antibiotico post nascita possono compromettere la protezione batterica fisiologica od influenzare l'espressione dei geni di resistenza agli antibiotici nel microbiota intestinale dei neonati.

L'antibiotico resistenza è uno dei principali rischi per la salute a livello mondiale.

Se ci poniamo in condizioni di disequilibrio (carenza di movimento, alimentazione non corretta e varia, stato infiammatorio di basso grado costante) poniamo le basi per una vita a favore d'insorgenza di una vasta gamma di patologie.

Le coliche del neonato sono uno dei principali motivi di *parenting stress*.

L'utilizzo di farmaco vegetale (*Chamomilla recutita*) e probiotici (*L. reuteri* e *L. acidophilus*) sembra una proposta terapeutica soddisfacente e vantaggiosa per superare questo sintomo così invalidante per la famiglia intera.

REFERENCES

- Nuriel-Ohayon M, Neuman H, Koren O. Microbial Changes during Pregnancy, Birth, and Infancy. *Front Microbiol.* 2016;7:1031.
- Dzidic M, Boix-Amorós A, Selma-Royo M, Mira A, Collado MC. Gut Microbiota and Mucosal Immunity in the Neonate. *Med Sci (Basel).* 2018;6(3):56.
- Turroni F, Milano C. Bifidobacteria and the infant gut: an example of co-evolution and natural selection. *Cell Mol Life Sci.* 2018;75:103-18.
- Portela DS, Vieira TO. Maternal obesity, environmental factors, cesarean delivery and breastfeeding as determinants of overweight and obesity in children: results from a cohort. *BMC Pregnancy Childbirth.* 2015;15:94.
- Alcock BP, Raphenya AR, Lau TTY, Tsang KK, Bouchard M, Edalatmand A, Huynh W, Nguyen A-LV, Cheng AA, Liu S, Min SY, Miroshnichenko A, Tran H-K, Werfalli RE, Nasir JA, Oloni M, Speicher DJ, Florescu A, Singh B, Faltyn M, Hernandez-Koutoucheva A, Sharma AN, Bordeleau E, Pawlowski AC, Zubyk HL, Dooley D, Griffiths E, Maguire F, Winsor GL, Beiko RG, Brinkman FSL, Hsiao WWL, Domselaar GV, McArthur AG. CARD 2020: Antibiotic resistance surveillance with the comprehensive antibiotic resistance database. *Nucleic Acids Res.* 2020;48(D1):D517-25.

LECT 6

CHILDREN AND TEENAGER'S STRESS: ADAPTOGENS RULE [GLI ADATTOGENI E LO STRESS PSICOFISICO DAL BAMBINO ALL'ADOLESCENTE]

G. Trapani

Primary Care Pediatrician ASL I, Sanremo, Italy

Director Alfred Nobel's friends Studies Center, Sanremo, Italy

ENGLISH TEXT

Positive and negative stress management (eustress, distress) is very important for the wellbeing in the daily life. In murine model, brain damage and weight reduction have been described.

In daily life, there are several situations in which children and teenagers have to face stress. From pathological birth to problematic breast feeding, distress hormones cause anxiety, abdominal pain and sleep disorder.

Mother's obsession for forced weaning, working parents and the need for children's nursing, can damage the immunity system with recurrent fever, sore infection, abdominal pain, dyspepsia, insomnia and behavior disorder, and delay in sphincter control.

In older children, distress causes learning difficulties, school rejection, anxiety and anguish in having to deal with classmates, teachers and now also COVID-19.

Events perceived by children and their family as suffering cause continuous stimulus affecting the release of corticotropin-releasing hormone (CRH) and adrenocorticotrophic hormone (ACTH) and other stress mediator hormones. They affect also the immunity system cells and the modulation of cytokine synthesis.

A positive approach of the family and the protection of the environment in which the child live improve the neuroendocrine system functions and thus his wellbeing.

The adaptogens are vegetable substances which, without side effect, increase the body strength against physical, chemical, emotional and biological environmental stressors. They are several. Their use for children is suggested following medical advice. The *Passiflora incarnata* is active in the Sleep Control Centers and sedative on the Central Nervous System (CNS). It is useful for motion sleep disorder, anxiety, anguish. It contains armanic alkaloids, and flavonoids, which act on the CNS for sedative and hypnotic actions [2].

The jujube (or *Ziziphus jujuba* Miller) acts on anxiety causing insomnia. Secondary metabolites compared with benzodiazepines modulate the GABAergic system. They have a role in serotonin metabolism, which calms down anxiety and gives a sense of tranquility inducing sleep. The jujube is also useful for the intestinal microbiota [3].

The *Melissa officinalis* (or lemon balm) has sedative

effects. It is also useful for nervous dyspepsia, sleep disorders and irritability. It is antioxidant as well and works for lipid peroxidation. Lemon balm extract (ALS-L1023) protects the pigmented cells of the human retina from oxidative stress.

Other plants might be useful, like *Tilia tomentosa*, *Chamomilla matricaria*, *Thea sinensis*, *Scutellaria baicalensis*, *Rodiola rosea* and *Hypericum perforatum*.

ITALIAN TEXT

Adattarsi alla quotidianità, per viverla senza subire le conseguenze negative, significa saper gestire lo stress positivo (eustress) da quello negativo (distress) che, se diventa cronico, può indurre sofferenza cerebrale fino a ridurne la massa ed il peso.

I bambini e gli adolescenti devono affrontare numerose situazioni fonti di stress. Dalla nascita non fisiologica, all'allattamento materno con difficoltà, gli ormoni dello stress provocano nel bambino ansia, coliche addominali, disturbi del sonno.

L'approccio ossessivo nell'alimentazione complementare, i genitori che lavorano e lasciano il bambino al nido, alla scuola materna, indeboliscono il sistema immunitario e favoriscono malattie acute (febbri, tonsilliti), coliche gassose, dispepsia, ritardo nell'acquisizione del controllo degli sfinteri, disturbi del sonno e del comportamento.

Nei bambini più grandi la reazione allo stress quotidiano diventa difficoltà di apprendimento, rifiuto della scuola, ansia ed angoscia nel dover affrontare ogni giorno i compagni, gli insegnanti ed ora anche il COVID-19.

Lo stimolo continuo degli eventi che vengono percepiti dal bambino e dalla famiglia come una sofferenza agisce sul rilascio degli ormoni CRH, ACTH e gli altri ormoni mediatori dello stress e sul sistema linfatico, sede delle cellule del sistema immune, ed ha una influenza sulla produzione delle citochine. Un approccio positivo della famiglia e la salvaguardia dell'ambiente nel quale vive il bambino migliorano le funzioni del sistema neuroendocrino ed il suo stato di salute [1].

Gli adattogeni sono sostanze di origine vegetale che, senza provocare effetti secondari, aumentano la resistenza del corpo agli stressor ambientali fisici, chimici ed emozionali e biologici. Sono molto numerosi ed il loro uso per i bambini piccoli richiede la prescrizione medica.

La *Passiflora incarnata* ha azione sedativa sul Sistema Nervoso Centrale (SNC), a livello dei centri del sonno. Utilizzata per la tensione emotiva, turbe del sonno, crisi di ansia, ed angoscia,

eccessivo nervosismo. Contiene alcaloidi armanici, e flavonoidi responsabili dell'azione sull'SNC per le azioni sedative ed ipnotiche [2].

Lo *Ziziphus jujuba* Miller (giuggiolo) agisce sull'insonnia da ansia. I metaboliti secondari confrontati con le benzodiazepine modulano il sistema GABAergico ed intervengono nel metabolismo della serotonina, calmando l'ansia e l'agitazione e dando un senso di tranquillità che predispone al riposo e contribuisce alla salute del microbiota intestinale [3].

La *Melissa officinalis* ha azione sedativa, indicata nei disturbi gastrici di origine nervosa, nell'irritabilità e difficoltà di addormentamento. Ha proprietà antiossidanti, inibisce la perossidazione lipidica.

L'estratto di melissa (ALS-L1023) protegge dallo stress ossidativo le cellule pigmentate della retina umana.

Altre piante possono essere utili: *Tilia tomentosa*, *Chamomilla matricaria*, *Thea sinensis*, *Scutellaria baicalensis*, *Rodiola rosea* e *Hypericum perforatum*.

REFERENCES

- [1] Reiche EMV, Nunes SOV, Morimoto HK. Stress, depression, the immune system, and cancer. *Lancet Oncol.* 2004;5:617-25.
- [2] Miroddi M, Calapai G, Navarra M, Minciullo PL, Gangemi S. *Passiflora incarnata* L.: ethnopharmacology, clinical application, safety and evaluation of clinical trials. *J Ethnopharmacol.* 2013;150(3):791-804.
- [3] Shergis JL, Ni X, Sarris J, Zhang AL, Guo X, Xue CC, Lu C, Hugel H. *Ziziphus spinosa* seeds for insomnia: A review of chemistry and psychopharmacology. *Phytomedicine.* 2017;34:38-43.